

VIII. Die anatomischen und physiologischen Grundlagen der isolierten Erkrankungen der weißen Substanz des zentralen Nervensystems

In pathologischer Hinsicht verhält sich die weiße Substanz des Gehirns und des Rückenmarks von der grauen Substanz oft verschieden. Es fragt sich, ob dieses verschiedene Verhalten eine anatomische oder physiologische Grundlage besitzt. In anatomischer, bzw. histologischer Hinsicht ist der Umstand von Bedeutung, daß die Rindensubstanz des Gehirns reichlicher mit Kapillaren versehen ist, als die weiße Substanz. Auch wurde nachgewiesen, daß in der weißen Substanz die Neuroglia in größeren Mengen vorhanden ist. *Ramón y Cajal* schrieb 1909 in seinem Werk über die Histologie des Nervensystems, daß die weiße Substanz ein dichteres Neuroglianetz aufweist, als die graue. *Andriezen* meinte, daß die langen Fortsätze der Neurogliazellen der weißen Substanz (Langstrahler) die Gefäße umgeben und der Nervensubstanz einen Schutz bieten, andererseits, daß das Glianetz ein poröses Gewebe bildet, in welchem die Nährsäfte leicht strömen können. *Cajal* sprach der Neuroglia eine isolierende Rolle zu. Nach seiner Ansicht sollen indes in der weißen Hirnsubstanz bereits auch die Myelinhüllen eine isolierende Rolle spielen und die Neuroglia die Markscheidenfasern in keiner Weise umfassen. *Cajal* erwähnt, daß in der weißen Substanz des Gehirns der Fische, Frösche und Kriechtiere überhaupt keine Neurogliazellen vorhanden sind.

Das verschiedene Verhalten der weißen und grauen Substanz wird auch durch deren chemischen Aufbau erklärt. *Petrófsky*, *Bernhardt*, *Halliburton*, *Thudichum*, *Abderhalden*

und *Weil* haben eindeutig festgestellt, daß die graue Hirnsubstanz wasserreicher ist, als die weiße. Nach *Abderhalden* und *Weil* beträgt der Wassergehalt der grauen Substanz 81.4%, jener der weißen Substanz 71.3%. *Thudichum* fand für die graue Substanz einen Wassergehalt von 83.3%, für die weiße Substanz einen solchen von 70.2%. Die weiße Substanz enthält dagegen wesentlich mehr Lipide, als die graue. *Koch* und *Mann* haben bereits 1907 festgestellt, daß in der weißen Gehirnsubstanz die Menge des Cholesterins, der Phosphatide, Cerebroside größer ist, als in der grauen Substanz. Während das Cholesterin in der grauen Substanz 4.9% der Trockensubstanz ausmacht, beträgt es in der weißen Substanz 18.5%. Die Phosphatide machen in der grauen Substanz 23.7%, in der weißen Substanz 31.0%, die Cerebroside in der grauen Substanz 8.8%, in der weißen Substanz 16.6% der Trockensubstanz aus. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch *Smith* und *Mair*. Nach *Minovici* erreicht das Cholesterin in der grauen Substanz 6–6.5%, in der weißen Substanz 17% der Trockensubstanz. Nach *Smith* und *Mair* hängt die Verschiedenheit des chemischen Aufbaus der weißen und grauen Substanz damit zusammen, daß in der weißen Substanz Markscheidenfasern reichlicher vorhanden sind. Nach ihrer Ansicht zeigt im Gehirn der Neugeborenen der Lipidgehalt der weißen und grauen Substanz keine so großen Unterschiede, wie bei Erwachsenen. *Petrowsky* hat schon früher festgestellt, daß die graue Hirnsubstanz zweimal so viel Eiweiß enthält, als die weiße Substanz, *Abderhalden* und *Weil* konnten indes diese Feststellung nicht bestätigen. Es scheint von vornherein wahrscheinlich zu sein, daß der Nukleoproteidgehalt der Hirnrinde größer ist als jener der weißen Substanz. *Gerard* behauptet, daß die graue Substanz mehr Cholin enthält als die weiße Substanz. Nach *Alexander* und *Myerson* ist die graue Substanz reicher als die weiße Substanz an Fe, Ca, Mg und Na.

Gscheidlen fand 1874, daß im Gehirn des Pferdes, des Hundes, des Kaninchens unmittelbar nach der Herausnahme die Reaktion der grauen Substanz sauer, jene der weißen Substanz dagegen neutral, oder schwach alkalisch ist. Nach ihrer Ansicht wird die verschiedene Reaktion der weißen und grauen Substanz durch die histologische Struktur erklärt. Die saure Reak-

tion der grauen Substanz wäre den darin befindlichen Ganglienzellen zu verdanken. Der periphere Teil des Rückenmarks reagiert neutral, oder alkalisch, der zentrale Teil schwach sauer. Nach der Meinung von *Gscheidlen* ist wahrscheinlich die Milchsäure jene Säure, die die saure Reaktion der grauen Substanz verursacht und sie kann durch beide Karotiden aus dem Gehirn herausgespült werden. Beim Absterben innerhalb des Organismus, oder im herausgenommenen Gehirn nimmt die Azidität der grauen Substanz bis zu einem gewissen Grade zu, während in der weißen Substanz diese Säuerung nicht eintritt. Tritt in dem Rückenmark während des Stehens eine Säuerung auf, so ist deren Ursache darin zu suchen, daß die Säure aus der grauen Substanz auch in die weiße eindringt. Beim Erhitzen auf 45–50° wird die Reaktion sowohl der grauen, wie auch der weißen Substanz sauer.

Im Gegensatz zu *Gscheidlen* fand *Langendorff*, daß eine alkalische Reaktion feststellbar ist, wenn wir die Hirnrinde der mit Chloralhydrat und Aether betäubten Kaninchen und Meeresschweinchen zwischen zwei Lakmuspapiere legen, einige Minuten nach der Herausnahme die Reaktion jedoch bereits sauer wird. Je höher die Temperatur ist, umso rascher tritt diese Änderung der Reaktion ein. Wurden die Hirnarterien der Versuchstiere unterbunden, trat eine Säuerung des Gehirns auf und es wurde auch die Hirnrinde der getöteten Tiere sauer. Das infolge des Unterbindens der Arterien sauer gewordene Gehirn wird nach der Lösung der Unterbindung wieder alkalisch, die Säure verschwindet indes nur langsam, umso langsamer, je länger die Anämie gedauert hatte. Die Hirnrinde der Neugeborenen ist stark alkalisch. Weder Verblutung, noch auf irgend einer anderen Weise verursachter Tod erzeugte eine saure Reaktion. Das Gehirn der Neugeborenen behält die alkalische Reaktion auch nach der Herausnahme und nach Aufbewahrung in Kälte, oder Wärme. Nach *Halliburton* soll das zentrale Nervensystem im Leben alkalisch reagieren, es wird indes, besonders die graue Substanz, während der Herausnahme sauer. Bei der Sektion ist also die Reaktion der grauen Substanz menschlicher Gehirne immer sauer, die Reaktion der weißen Substanz oft sauer. Diese ist ein Ergebnis postmortaler Veränderungen. Bereits *Gscheidlen* hatte festgestellt, daß die Säure,

die die saure Reaktion der grauen Substanz verursacht, wahrscheinlich Milchsäure ist. *M. E. Mayer* stellte im Gehirn von Hunden und Kälbern nach dem Tode eine Milchsäureanhäufung fest. Diese war in der grauen Substanz beträchtlicher, als in der weißen. Im Gehirn von Katzen konnte er die postmortale Milchsäureanhäufung auch nach Unterbindung der Arteriae subclaviae nachweisen. Nach *Cobet*, ebenso wie nach *Mc Ginty* und *Gesell* wird in dem nach dem Tode herausgenommenen Gehirn anfangs rasch Milchsäure gebildet und das Maximum in 15 Minuten erreicht. Nach *Cobet* entsteht bei Sauerstoffmangel auch im Gehirn lebender Kaninchen Milchsäure und diese verschwindet nach dem Aufhören des Sauerstoffmangels. Nach *Jungmann* und *Kimmelstiel* entsteht die Milchsäure aus dem Glykogen. Nach ihrer Ansicht nimmt im Gehirn während des Stehens auch die Menge des anorganischen Phosphors zu. *Dusser de Barenne*, *McCulloch* und *Nims* fanden den pH der Hirnrinde von Affen und Katzen 7.3. Die Steigerung der Ventilation verursachte eine Verschiebung in alkalischer, ihre Herabsetzung eine Verschiebung in saurer Richtung. Mit Regulierung der Ventilation konnte der pH der Hirnrinde auf jeder, mit dem Leben vereinbarer Höhe gehalten werden. Intravenöse Injektion einer Natriumbicarbonatlösung verursachte eine Verschiebung in der alkalischen, Injektion von Salzsäure eine Verschiebung in der sauren Richtung. Infolge von Thermokoagulation wurde die Reaktion bis pH 6.6 sauer.

Die Tatsache, daß die weiße Substanz des Gehirns, wie *Minovici* angibt, dreimal so viel Cholesterolin enthält, als die graue Substanz, legt nahe, daß Störungen des Cholesterinhaushaltes einen Einfluß auf die weiße Substanz ausüben.

Chester beschrieb 1930 die Krankheit einer 44 jährigen Frau unter dem Namen Lipoidgranulomatose. Diesen Fall reiht *F. Henschen* unter jene Fälle von mit Knochenveränderungen verbundener Xanthomatose, die nicht zu Exophthalmus und Diabetes insipidus geführt haben. Im Fall von *Chester* war die klinische Diagnose Sclerosis multiplex. Histologisch war im Rückenmark beiderseits eine Degeneration der Pyramidenbahn ohne Lipoidablagerung feststellbar. *Chiari* beobachtete 1932 im Anschluß an *Schüller-Christiansche* Krankheit xanthomatöse Veränderungen im Gehirn. Diese kamen in Form von verschie-

den großen Herden im Groß- und Kleinhirn, ferner im Halsmark vorwiegend in der weißen Substanz vor. In den Basalganglien und in der Hirnrinde waren keine krankhaften Veränderungen nachweisbar. An Stelle der xanthomatösen Herde waren die Markscheidenfasern verschwunden, da sie durch die Wucherung der Schaumzellen zerstört wurden. *Chiari* weist darauf hin, daß die Schaumzellen im allgemeinen aus Mesenchymzellen entstehen und leitet ihre Entstehung im Gehirn aus den Gliazellen, sowohl aus den Oligodendroglia-, als aus den Mikrogliazellen ab. Unverkennbar ist in den Fällen von *Chiari*, daß das Cholesterin vorwiegend in der weißen Substanz abgelagert war.

Davison beobachtete 1933 im Montefiore Hospital in New-York die *Schüller-Christiansche* Krankheit eines russischen Juden. Dieser Fall wurde übrigens von dem neurologischen Befund abgesehen auch von *Chester* und *Kugell* beschrieben. Die Krankheit begann 1923 im Alter von 22 Jahren mit einer Granulationsbildung nach Zahnextraktion, worauf die Zähne ausfielen. 1925 wurde ein Teil des Kiefers wegen multilckulären Cysten reseziert. 1926 trat Polyurie und Polydipsie auf. Die Röntgenuntersuchung zeigte eine Knochenrarefizierung im Schädelknochen und im Femur. Später traten Symptome seitens der Pyramidenbahn, des linken Trigeminus, Facialis, Acusticus und des Kleinhirns auf. *Davison* beobachtete in der weißen Gehirnsubstanz zerstreute demyelinisierte Gebiete. An diesen Stellen kamen Fettkörnchenzellen in großer Zahl vor und das Fett war zum Teil doppelbrechend. An den Stellen der Demyelinisation waren Riesengliazellen nachweisbar. Außer der weißen Gehirnsubstanz kam eine herdförmige Demyelinisation auch im Thalamus und im Globus pallidus vor. *Heine* beschrieb 1934 einen Fall von *Schüller-Christianscher* Krankheit mit Veränderungen auch im Nervensystem. Diese bestanden in kleinen umschriebenen Herden in der weißen und grauen Hirnsubstanz, an deren Stelle eine Markscheidenausfall und diesem entsprechend eine Gliawucherung vorhanden war. *Heine* erwähnt, daß in den Herden die Achsenzyylinder der Nervenfasern unberührt geblieben ist. Er hebt den Narbencharakter der Herde hervor, sowie den Umstand, daß im Gehirn in den Gefäßwänden eine aus Lymphocyten, Adventitiazellen und vereinzelt neutro- und eosinophilen Zellen bestehende

Infiltration nachweisbar war. Auch im Rückenmark kamen perivaskuläre Infiltrate und außerdem Degeneration in den Seiten-, Vorder- und Hintersträngen vor. *Heine* vergleicht die im Gehirn befindlichen Herde mit den Herden der multiplen Sklerose und spricht von einer fleckförmigen sklerosierenden Encephalitis und Myelitis. Die im Rückenmark gefundenen Strangdegenerationen hält er für Folgen umschriebener Narbenherde. Als *Heine* in der 27. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1934 seinen Fall vorstellte, bemerkte *Schürmann* in der Aussprache, daß die Lipotide die Durchgängigkeit der Bluthirnschranke steigern.

Van Bogaert, *Scherer* und *Epstein* beschrieben 1937 die Krankheit eines 37 jährigen Mannes, die sich in 20 Jahren entwickelte und 1935 tödlich endete. Die hauptsächlichsten Symptome bestanden in zerebellarer Ataxie und Sprachstörungen, darauf entwickelte sich eine Parese und Amyotrophie aller vier Extremitäten und die Sprache bekam eine pseudobulbäre Färbung. 6 Jahre nach Krankheitsbeginn traten in beiden Augen eine Kataraktbildung und an der Haftstelle der Sehnen Xanthelasma auf. Mit der Amyotrophie zusammen traten Steigerung der Sehnenreflexe, eine zervikodorsale Kyphose und schließlich eine Bulbärparalyse auf. Erwähnenswert ist, daß in der Verwandtschaft des Kranken väterlicherseits ein Fall von Idiotie und bei einer Kusine väterlicherseits eine der obigen ähnliche Erkrankung vorkommen war.

Pathologisch-anatomisch bestanden die Knoten der Unterlider, die Pleuraknoten und die Knoten der Sehnen aus Gruppen von mit Cholesterinfett gefüllten Zellen, zwischen ihnen kamen jedoch auch mit Riesenzellen umgebene Cholesterinkristalle in großer Zahl vor. Im Gehirn, vornehmlich in der weißen Substanz beider Kleinhirnhemisphären, besonders in der occipitalen Hälfte, in beiden Pedunculi, im Pons, in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären, in beiden Pallida lagerten sich Cholesterinfette beiderseits symmetrisch und elektiv ab und an den Ablagerungsstellen ist es zur Demyelinisation gekommen. Außerdem ist eine diffuse Zerstörung der Purkinje-Zellen und im Vorderhorn des Rückenmarks eine partielle Zerstörung der motorischen Ganglienzellen aufgetreten.

Van Bogaert und Mitarbeiter halten diese Erkrankung

für die zerebrale Form der generalisierten Cholesterose und weisen darauf hin, daß in der Literatur 3 Fälle der *Schüller-Christianschen* Krankheit mit zerebraler Läsion bekannt sind und zwar die Fälle von *Chiari*, *Davison* und *Heine*. Dennoch trennen *van Bogaert* und Mitarbeiter ihren Fall von der *Schüller-Christianschen* Krankheit, da das *Schüller-Christian*-sche Trias nicht vorhanden war. Nach den chemischen Untersuchungen von *Epstein* war in den Ablagerungen das Verhältnis von freiem und Estercholesterin von dem bei der *Schüller-Christianschen* Krankheit gefundenen Verhältnis verschieden. Während nämlich in dem Fall von *van Bogaert*, *Scherer* und *Epstein* das Verhältnis von freiem Cholesterin und Estercholesterin in den Knoten der Sehnen 41,6:1 ausmachte, war dieses Verhältnis von freiem und Estercholesterin in den Fällen von *Chiari* 1:4,75, oder 1:10. In den Fällen von *van Bogaert*, *Scherer* und *Epstein* überwog also in den Ablagerungen das freie Cholesterin, wogegen in den Fällen von *Schüller-Christianscher* Erkrankung gewöhnlich das Estercholesterin überwiegt.

Hallervorden berichtete 1937 an der Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Neurologen und Psychiater über die Untersuchung des Gehirns vom Falle *Chesters*. Er konnte in Rückenmark, Oblongata, Brücke und Kleinhirn unscharf begrenzte Entmarkungsherde nachweisen. Ähnliche Veränderungen konnten im Falle *Heines* nachgewiesen werden. Er betrachtet kritisch die Gehirnbefunde, welche von *Chiari*, *van Bogaert*, *Scherer* und *Epstein* in Fällen von allgemeiner Cholesterinose dargestellt worden sind; gleichwie die eigenartige Hirnerkrankung die *Schneider* beschrieben hat.

Die angeführten Beobachtungen zeigen, daß bei Störungen des Cholesterinstoffwechsels, wie z. B. bei der *Schüller-Christianschen* Krankheit, in der weißen Substanz des Gehirns, deren Cholesteringehalt größer ist, als jener der grauen Substanz, eine Demyelinisation eintreten kann.

Schrifttum

- Abderhalden und Weil*: Ztschr. f. physiol. Chem. 83, 425 (1913).
Alexander und Myerson: Arch. Neurol. and Psychiat. 39, 131 (1938).
Andriezen: zit. n. Cajal.
Bernhardt: Virchows Arch. f. path. Anat. 64, 297 (1875).
Van Bogaert, Scherer und Epstein: Une Forme Cérébrale de la Choléstérinose Généralisée, Masson: 1937.
Cajal: Histologie du Système Nerveux, Paris Maloine Bd. 1 S. 230 (1909).
Chester: Virchows Arch. f. path. Anat. 279, 560 (1931).
Chester und Kugell: Arch. of Path. 14, 595 (1932).
Chiari: Virchows Arch. f. path. Anat. 288, 527 (1933).
Cobet: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 145, 140 (1929).
Davidson: Arch. Neurol. and Psychiat. 30, 75 (1933).
Dusser de Barenne, McCulloch und Nims: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 36, 462 (1937).
Fränkel: Gehirnchemie. Ergebn. d. Physiol. 8, 212 (1909).
Gerard: The Metabolism of Brain and Nerve. Annual Review of Biochemistry 6, 419 (1937).
Gscheidlen: Arch. f. d. ges. Physiol. 8, 171 (1874).
Hallervorden: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 161, 384 (1938).
Halliburton: J. Physiol. 15, 90 (1894); Ergebn. d. Physiol. 4, 49 (1905).
Heine: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 94, 412 (1935).
Henschen: Acta paediat. 12. Suppl. 6 (1931).
Jungmann und Kimmelstiel: Biochem. Ztschr. 212, 347 (1929).
Koch und Mann: J. Physiol. 36, XXXVI (1907).
Langendorff: Neurol. Centralbl. 4, 555 (1885).
Mayer: Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 133, 218 (1928).
McGinty und Gesell: Am. J. Physiol. 75, 70 (1925).
Minović: Bull. Soc. chim. biol. 9, 1129 (1927).
Petrowsky: Arch. f. d. ges. Physiol. 7, 367 (1873).
Schneider: Allg. Ztschr. f. Psychiat. 104, 144 (1936).
Smith und Mair: J. Path. and Bact. 17, 418; 609 (1912—3).
Schürmann: Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 27, 101 (1934).
Thudichum: Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere Tübingen 1901.
Weil: Die Chemie des Gehirns. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. Ref. 7, 1 (1913).
Winterstein in Bethe-Bergmanns Handbuch der normalen und path. Physiol. Bd. IX. 515 (1929), Bd. XVIII; 246 (1932).